

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Reiko KAWAMURA et al.  
Appl. No: : Not Yet Assigned PCT Branch  
Filed : Concurrently Herewith PCT/JP03/10440  
For : SOFT CAPSULE PREPARATION

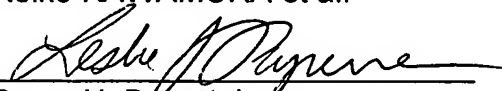
## CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents  
U.S. Patent and Trademark Office  
Customer Service Window, Mail Stop \_\_\_\_\_  
Randolph Building  
401 Dulany Street  
Alexandria, VA 22314

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Japanese Application No. 2002-239584, filed August 20, 2002. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,  
Reiko KAWAMURA et al.



Bruce H. Bernstein  
Reg. No. 29,027

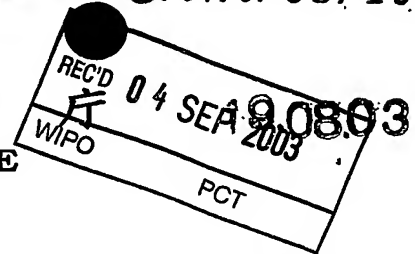
Leslie J. Paperner  
Reg. No. 33,329

February 11, 2005  
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.  
1950 Roland Clarke Place  
Reston, VA 20191  
(703) 716-1191

10/52442 0 PCT/JP 03/10440

Rec'd PTO 14 FEB 2005

日 本 国 特 許  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 8月20日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-239584

[ ST.10/C ]:

[ JP 2002-239584 ]

出 願 人

Applicant(s):

日研化学株式会社

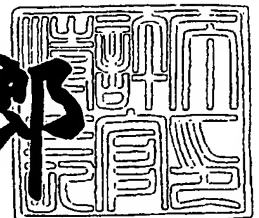
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 6月20日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3048733

【書類名】 特許願

【整理番号】 P020810

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/48  
A61K 31/19

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地 日研化学株式会社 医薬研究所内

【氏名】 元川 礼子

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市北袋町1丁目346番地 日研化学株式会社 医薬研究所内

【氏名】 江川 祐哉

【特許出願人】

【識別番号】 000226404

【住所又は居所】 東京都中央区築地5丁目4番14号

【氏名又は名称】 日研化学株式会社

【代表者】 島野 和英

【電話番号】 03-3544-8878

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016654

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 軟カプセル剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-テトラメチル-2,4,6,10,14-ヘキサデカペンタエン酸 (N I K-3 3 3) を植物油に分散してなる医薬組成物を、遮光性を有する剤皮に収納してなる軟カプセル剤。

【請求項 2】 N I K-3 3 3 を植物油及び界面活性化剤に分散してなる医薬組成物を、遮光性を有する剤皮に収納してなる軟カプセル剤。

【請求項 3】 植物油が大豆油又はゴマ油である請求項 1 又は請求項 2 記載の軟カプセル剤。

【請求項 4】 遮光性を有する剤皮が遮光剤を含有するものである請求項 1 ～請求項 3 記載の軟カプセル剤。

【請求項 5】 遮光剤が酸化チタン及び／又は黄色三二酸化鉄である請求項 4 記載の軟カプセル剤。

【請求項 6】 剤皮がコハク化ゼラチンである請求項 1 ～請求項 5 記載の軟カプセル剤。

【請求項 7】 界面活性剤がモノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びショ糖脂肪酸エステルから選ばれる 1 種又は 2 種以上である請求項 1 ～請求項 7 記載の軟カプセル剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は肝癌再発抑制薬として有用な (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-テトラメチル-2,4,6,10,14-ヘキサデカペンタエン酸 (N I K-3 3 3) を含有する長期間安定な軟カプセル剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

脂溶性ビタミンを始めとして脂溶性薬物には光及び熱に不安定で酸化されやす

いものが多く、これらの化合物の製剤化に際しては、種々の安定化の手法が知られている。

肝臓はその治療後、年率約 2 5 % の再発が認められる極めて予後不良の疾患である。そのため、癌の早期発見早期治療と共に今後の重要な課題として、肝臓の再発の予防が挙げられている。

#### 【 0 0 0 3 】

ポリプレニル系化合物の一種である (2E,4E,6E,10E) - 3,7,11,15 - テトラメチル - 2,4,6,10,14 - ヘキサデカペンタエン酸は、肝臓治療後の再発を遅延ないし予防する効果を有する化合物である。武藤らは N I K - 3 3 3 を、肝臓治療後の患者に 1 年間経口投与したところ、本化合物が高い安全性を持ち、肝臓の再発を抑制し患者の生存率を高めたと報告している (New Eng.J.Med.334,1561,1996, New Eng.J.Med.340,1046,1999)。しかし、N I K - 3 3 3 は光、熱、または酸素に対して不安定で酸化されやすいため、製剤化にあたっては種々の工夫が必要である。製剤化に関しては、特公昭 6 3 - 3 2 0 5 8 号公報にポリプレニル系化合物を落花生油に溶解して調整する方法が示されており、特開平 1 0 - 1 6 7 9 6 0 号公報には N I K - 3 3 3 をピーナツオイル (落花生油) と共にカプセルに封入してなる製剤が示されている。しかしながら、これらの方法で得られた製剤は、長期間保存すると安定性に問題があり、実用に耐え得るものではない。

#### 【 0 0 0 4 】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、長期間安定な N I K - 3 3 3 の軟カプセル剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、長期間安定な N I K - 3 3 3 の製剤を作成すべく種々研究した結果、N I K - 3 3 3 を特定の植物油に分散したものを、遮光性を有する軟カプセルに収納することにより目的を達成できることを見だし、本発明を完成した。

#### 【 0 0 0 5 】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、(2E,4E,6E,10E) - 3,7,11,15 - テトラメチル - 2,4,6,10,14 - ヘキサ

デカペンタエン酸（N I K - 3 3 3）を植物油、好ましくは植物油及び界面活性剤に分散してなる医薬組成物を、遮光性を有する剤皮に収納してなる軟カプセル剤である。

本発明において、植物油としては、大豆油、綿実油、コーン油、サフラワー油、ゴマ油、ヤシ油、オリーブ油、ナタネ油等が挙げられ、好ましくは大豆油及びゴマ油が挙げられる。

#### 【 0 0 0 6 】

本発明では、植物油と共に界面活性剤を使用することができ、通常、界面活性剤を併用する方が好ましい。界面活性剤としては、モノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられ、好ましくは、モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンが挙げられる。

また、本発明では、更に懸濁化剤を使用することもできる。懸濁化剤としては、ミツロウ若しくはサラシミツロウ、グリセリン脂肪酸エステル、硬化油などが挙げられる。

#### 【 0 0 0 7 】

軟カプセルの剤皮としては、ゼラチン、コハク化ゼラチン等が挙げられるが、本発明ではコハク化ゼラチンを使用するのが好ましい。

遮光性を有する剤皮は、ゼラチン、コハク化ゼラチン等からなる通常の剤皮に紫外線等の光の吸収を阻害する遮光剤を添加する等の方法で得られる。

遮光剤としては、通常、酸化チタンが用いられている。しかしながら、酸化チタンのみでは遮光性が不十分な場合があり、この場合、他の遮光剤（着色剤）を用いる等の方法で光の透過を防ぐ方法が取られる。このとき注意することは、医薬組成物と遮光剤が相互作用しないもの（医薬組成物へ遮光剤が移行しないものを含む）を選択することである。

#### 【 0 0 0 8 】

本発明の遮光剤としては、酸化チタン又は黄色三二酸化鉄、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号、食用赤色 3 号、食用赤色 1 0 2 号、食用赤色 1 0 5 号、食用赤色 1 0 6 号、三二酸化鉄等、従来から遮光剤又は着色剤として使用されているものを

挙げることができる。本発明では、酸化チタンと黄色三二酸化鉄を併用するのが特に好ましい。

また、本発明では、剤皮に可塑剤として濃グリセリン、D-ソルビトールを添加することが好ましい場合が多い。

#### 【0009】

本発明では、軟カプセル剤に含まれる各成分の割合は特に限定はないが、通常以下の範囲で使用される。

植物油はN I K-333（1重量部）に対して0.5～10重量部、好ましくは0.7～3重量部使用される。界面活性剤は植物油1重量部に対して0.005～0.4重量部、好ましくは0.02～0.2重量部使用される。遮光剤は紫外線等の光の吸収をほぼ完全に阻害できる量用いればよく、通常、剤皮1重量部に対して0.0005～0.05重量部、好ましくは0.001～0.01重量部使用される。

本発明の軟カプセル剤は、カプセル剤皮（皮膜）へ医薬組成物を通常の方法で充填することにより製造することができる。

#### 【0010】

##### 【実施例】

以下に代表的な実施例の幾つかを挙げて本発明を更に具体的に説明する。

##### 実施例1（安定性試験）

N I K-333を密栓瓶に入れ、さらにアルミ袋に入れた。この検体を25℃で保存し、0、1、3ヵ月後に過酸化物価を測定した。結果を表1に示す。

#### 【0011】

【表1】

保存期間（月）	0	1	3
過酸化物価（meq/kg）	0.4	6.2	14.4

#### 【0012】

##### 実施例2（各種油中における安定性試験）

N I K-333を大豆油、ゴマ油、落花生油、中鎖脂肪酸トリグリセリド（M

CT) にそれぞれ懸濁し (33 w/w%)、褐色バイアル瓶に小分けした。この際、バイアル内はアルゴンガスにて置換した。これを25、40℃にて保存し、0、2、4週間後にHPLCにて純度を確認した。結果を表2、表3に示す。

## 【0013】

【表2】

25℃保存 (NIK-333 残存率 (%))

	保存期間 (週)		
	0	2	4
大豆油	100.0	100.0	100.0
ゴマ油	100.0	100.1	99.4
落花生油	100.0	99.9	97.1
MCT	100.0	67.7	17.5

## 【0014】

【表3】

40℃保存 (NIK-333 残存率 (%))

	保存期間 (週)		
	0	2	4
大豆油	100.0	98.2	99.2
ゴマ油	100.0	99.8	98.5
落花生油	100.0	98.0	63.3
MCT	100.0	54.4	0.0

## 【0015】

## 実施例3 (医薬組成物の調製)

NIK-333	150mg
モノリン酸ポリキシエチルソルビタン	15mg
モノステアリン酸グリセリン	6mg



大豆油	2 0 4 m g
-----	-----------

上記処方大豆油、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン及びモノステアリン酸グリセリンを加温溶解後、冷却し、本化合物を混合・懸濁した後、脱泡して医薬組成物を調製した。

【 0 0 1 6 】

実施例 4（軟カプセル剤皮の調製）

コハク化ゼラチン	1 3 4 m g
濃グリセリン	2 7 m g
D-ソルビトール液	2 7 m g
酸化チタン	1 . 3 m g

上記処方の濃グリセリン、70%D-ソルビトール液、酸化チタン及び水を加えて攪拌、分散後、60℃に加温したコハク化ゼラチン溶液を添加、溶解・攪拌、減圧脱泡後、精製水で粘度を調整して得た。

【 0 0 1 7 】

実施例 5（軟カプセル剤皮の調製）

コハク化ゼラチン	1 3 4 m g
濃グリセリン	2 7 m g
D-ソルビトール液	2 7 m g
酸化チタン	0 . 7 m g
黄色三二酸化鉄	0 . 5 m g

黄色三二酸化鉄を使用した以外は実施例 4 と同様の方法で剤皮を調製した。

【 0 0 1 8 】

実施例 6（光安定性試験）

実施例 3 の医薬組成物を実施例 4 及び実施例 5 の軟カプセル剤皮にそれぞれカ

プセル成型機（ライナー社製ロータリー充填機）を用いて封入した。得られた軟カプセル剤について、光安定性試験（総照度120万lux・hr）を実施し、HPLCにてNIK-333の含量を測定し、残存率を求めた。

【0019】

【表4】

光安定性 (NIK-333 残存率 (%))		
	光照射前	光照射後
実施例 4	100.0	98.3
実施例 5	100.0	100.0

【0020】

実施例 7（医薬組成物の調製）

NIK-333	75 mg
モノリン酸ポ リキシエチルソ ルビ トン	8 mg
モノステアリン酸グリセリン	3 mg
大豆油	102 mg

上記処方で実施例 3 と同様の方法で調製した。

【0021】

実施例 8（軟カプセル剤皮の調製）

コハク化ゼラチン	78 mg
濃グリセリン	16 mg
D-ソルビトール液	16 mg
酸化チタン	0.4 mg
黄色三二酸化鉄	0.3 mg

上記処方で実施例 5 と同様の方法で調製した。さらに、実施例 6 と同様の方法で軟カプセル剤を得た。

【0022】

実施例 9（安定性試験）

実施例 8 で得られた軟カプセル剤を 25℃、湿度 60%（60%RH）、40

℃、湿度 7 5 % ( 7 5 % R H ) で保存し、含量及び過酸化物価を測定した。N I K - 3 3 3 の含量を表 5 に、過酸化物価を表 6 に示した。

【 0 0 2 3 】

【表 5】

N I K - 3 3 3 含量 (%)

保存条件	保存期間 (月)				
	0	1	6	12	18
25℃, 60%RH	102.5	100.5	100.8	100.2	101.2
40℃, 75%RH	102.5	101.1	101.5	—	—

【 0 0 2 4 】

【表 6】

過酸化物価 (meq/kg)

保存条件	保存期間 (月)				
	0	1	6	12	18
25℃, 60%RH	0.3	0.5	0.5	0.6	0.7
40℃, 75%RH	0.3	0.7	1.1	—	—

【 0 0 2 5 】

【発明の効果】

本発明の軟カプセル剤は、N I K - 3 3 3 が極めて不安定な物質であるにもかかわらず、長期間の保存においても安定である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 肝癌再発抑制剤として有用な(2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-テトラメチル-2,4,6,10,14-ヘキサデカペンタエン酸を長期間安定に保存できる製剤を提供する。

【解決手段】 (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-テトラメチル-2,4,6,10,14-ヘキサデカペンタエン酸を植物油、好ましくは植物油及び界面活性剤に分散してなる医薬組成物を、遮光性を有する剤皮に収納してなる軟カプセル剤。

【選択図】 なし

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 2 3 9 5 8 4
受付番号	5 0 2 0 1 2 3 0 2 6 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 8 月 2 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成14年 8月20日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000226404]

1. 変更年月日	2001年 2月 8日
[変更理由]	名称変更
住 所	東京都中央区築地5丁目4番14号
氏 名	日研化学株式会社